

#21.H
3-18-02

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

YANG et al.

Serial No.: Pending

Filed: January 9, 2002

For: A METHOD FOR PRODUCING WATER-INSOLUBLE POLYSACCHARIDES

: Office of Initial Patent Examination



COMPLETION OF CLAIM FOR PRIORITY

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicants hereby submit the official certified copy of priority document number 090110451 in connection with the above identified application, benefit of which is claimed in the declaration of this application. The Examiner is most respectfully requested to acknowledge receipt of this certified copy in the next Official Action.

Respectfully submitted,

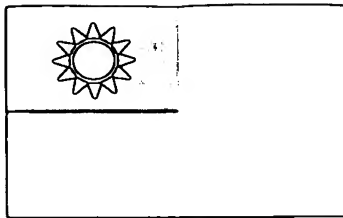
BACON & THOMAS, PLLC

By: Richard E. Fichter
Richard E. Fichter
Registration No. 26,382

625 Slaters Lane, 4th Fl.
Alexandria, Virginia 22314
Phone: (703) 683-0500
Facsimile: (703) 683-1080

REF:kdd
Completion of Claim for Priority.wpd

January 9, 2002



中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS
REPUBLIC OF CHINA

J1050 U.S. PTO
10/040352
01/09/02

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this
office of the application as originally filed which is identified hereunder：

申請日：西元 2001 年 05 月 02 日
Application Date

申請案號：090110451
Application No.

申請人：財團法人工業技術研究院
Applicant(s)

局長
Director General

陳明邦

發文日期：西元 2001 年 9 月 13 日
Issue Date

發文字號：09011013756
Serial No.

| | |
|-------|-----|
| 申請日期： | 案號： |
| 類別： | |

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

| | | |
|------------|---------------------|--|
| 一、 發明名稱 | 中 文 | 環氧化合物交鏈多醣類材料(Epoxy Crosslinked Polysaccharides Matrix)之製造方法 |
| | 英 文 | |
| 二、 發明人 | 姓 名 (中文) | 1. 蔡曉雯 2. 陳瑞祥 3. 楊尚琳 4. 謝侑霖 |
| | 姓 名 (英文) | 1. Tsai, Suiao Wen 2. Chen, Jui-Hsiang 3. Yang, Chiung-Lin 4. Hsieh, Yu Lin |
| | 國 籍 | 1. 中華民國 2. 中華民國 3. 中華民國 4. 中華民國 |
| | 住、居所 | 1. 高雄縣彌陀鄉中華路6號 2. 新竹市民有二街21號 3. 台北市北投區東華街二段340巷2弄4號 4. 高雄市苓雅區文山路107號 |
| 三、 申請人 | 姓 名 (名稱) (中文) | 1. 財團法人工業技術研究院 |
| | 姓 名 (名稱) (英文) | 1. Industrial Technology Research Institute |
| | 國 籍 | 1. 中華民國 |
| | 住、居所 (事務所) | 1. 新竹縣竹東鎮中興路4段195號 |
| | 代表人 姓 名 (中文) | 1. 翁政義 |
| | 代表人 姓 名 (英文) | 1. |



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無

四、中文發明摘要 (發明之名稱：環氧化合物交鏈多醣類材料(Epoxy Crosslinked Polysaccharides Matrix)之製造方法)

本發明係有關一種利用環氧化合物(epoxide)將多醣體材料於有機溶液中進行交鏈，得到許多不同型態之非水溶性基材之製造方法，包括製備含有機溶劑之水溶液，再加入多官能基環氧類化合物(polyfunctional epoxide compounds)於含有機溶劑之水溶液中，均勻混合，並調整其適當之酸鹼值及反應溫度，再將分子結構中含有羥基(hydroxy group)之固態多醣類粉末材料，或薄膜，多孔性微粒或纖維狀基材，加入含有機溶劑之水溶液，形成懸浮攪拌狀態，於適當時間內進行多醣材料之化學交鏈反應，再用潔淨之水清洗、烘乾後之環氧化合物交鏈多醣類材料，可適用於醫學或化粧品。

英文發明摘要 (發明之名稱：)



五、發明說明 (1)

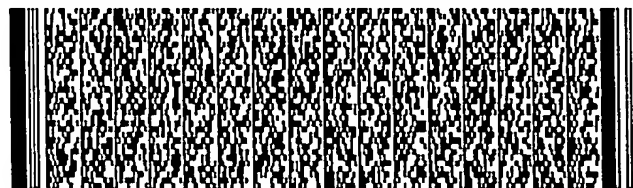
技術領域：

本發明所開發之技術，係有關於一種快速、簡易且大量製造交鏈多醣體材料之方法，為一具有創新且獨特的製備方法，尤指一種經由交鏈反應製造出適用於生物醫學材料或化粧品之非水溶性多醣類材料之方法。

發明背景：

透明質酸(Hyaluronic acid, HA)，含有糖醛酸(uronic acid)及胺基糖(amino sugar)。分子量可由數萬至數百萬，其重複單元(repeating unit)是由D-葡萄糖醛酸(D-glucuronic acid)及D-N-乙醯基-葡萄糖胺(D-N-acetyl-glucosamine)以 β -(1-3)鍵結構成之雙體(dimer)，再以 β -(1-4)鍵結成直鏈聚合物。在自然界中廣泛的存在於脊椎動物之結締組織、黏液組織及眼球之晶狀體。因其已可大量取得且可被人體大量吸收，同時於生物體內並無免疫反應發生，因此成為常用於醫藥方面的生物高分子。透明質酸主要用於白內障、角膜損傷等眼睛外科手術，將透明質酸溶液注射入眼中當黏彈液，保持眼睛的正常形狀與功能。另外透明質酸亦可用於關節炎治療劑中當一潤滑液使用。近來，透明質酸也被發展在一般創傷癒合(wound healing)、血管密封劑、整型手術填充劑、手術後組織抗沾黏(anti-adhesion)及藥劑釋放(drug-release)上。

Malson 等人在US 4,716,154(1987)專利中揭示一種交



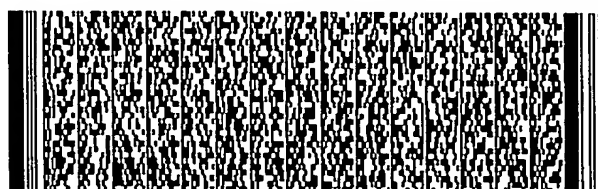
五、發明說明 (2)

鏈性透明質酸膠體之製法，此透明質酸膠體適合做眼科視網膜(retinal)手術中玻璃體(vitrous humor)替代物。

專利技術之主要特徵為使用多官能基環氧化合物(polyfunction epoxide)或鹵代醇(halohydrin)或表鹵醇(epihalohydrin)或鹵化物(halide)做為透明質酸之交鏈劑，以製備交鏈性透明質酸膠體。於此專利實施例中可發現，Malson等人使用高固形份之透明質酸溶液，於鹼性透明質酸溶液中加入環氧化合物，例如：1,4-丁二醇二縮水甘油醚(1,4-butanediol diglycidyl ether, BDDE)，經由實驗結果發現透明質酸溶液必須在透明質酸固形份超過13.3%以上時，反應溫度超過50℃時，方可形成透明質酸膠體。

Malson等人在W0 86/00079專利中揭示一種交鏈性透明質酸膠體之製法，此專利申請之範圍係：一種滅菌，不具熱源反應(pyrogen-free)之透明質酸膠體，此膠體係使用多官能基性環氧化合物，或鹵代醇(halohydrin)，或表鹵醇(epihalohydrin)或鹵化物(halide)做為透明質酸之交鏈劑反應所得。

Nobuhino等人(Journal of Controlled Release, 1993, 133-143,)揭示一種含有磷脂質微粒(lipid microspheres)之交鏈性透明質酸的製備方法。Nobuhino等人將分子量約為 8.7×10^5 之透明質酸溶於1N氫氧化鈉溶液中，形成透明質酸固形份重量百分比約為20%之鹼性溶液，再加入適量之多甘油多縮水甘油醚(polyglycerol



五、發明說明 (3)

polyglycidyl ether) 環氧化合物，其中多甘油多縮水甘油醚 (PEPGE) 與透明質酸之重複單元(repeating unit) 化學計量莫耳比(molar ratio) 約為1.0，此反應混合物於60℃反應15分鐘後可形成交鏈性透明質酸膠體。

Sakurai 在美國專利US 4,716,224(1987, Assignll : Seikagaku Kogyo CO.Ltd.) 揭示一種交鏈性透明質酸(crosslinked hyaluronic acid)之製法，此專利中交鏈劑(cross-linker)為多官能基性環氧化合物(polyfunctional epoxy compound)，包括含有鹵甲基環氧化物(halomethyloxirane)化合物，及雙環氧化合物(bis-epoxy compound)型交鏈劑，例如：1,2-雙(2,3-環氧基丙氧基)乙烷

【1,2-bis(2,3-epoxypropoxy)ethane】，1,4-雙(2,3-環氧基丙氧基)丁烷

【1,4-bis(2,3-epoxypropoxy)butane】，1,6-雙(2,3-環氧基丙氧基)【己烷

1,6-bis(2,3-epoxypropoxy)hexane】及雙酚A(bisphenol A)及雙酚F(bisphenol F)之二縮水甘油醚(diglycidyl ether)交鏈劑與透明質酸交鏈反應後之交鏈指數

(crosslinking index) 為100個雙糖單元分子形成5-20個交鏈反應，且交鏈後之透明質酸材料為水溶性(water soluble)及黏稠性狀(stringy)。實施例之一：將10克透明質酸溶入450毫升0.2N氫氧化鈉溶液中，再使用0.45um濾紙予以過濾，濾液再加入40毫升10N氫氧化鈉和500毫升

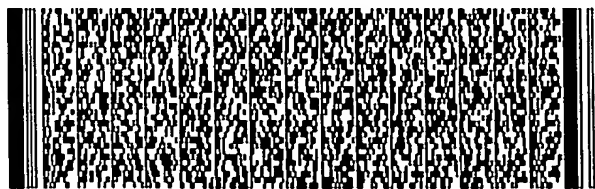
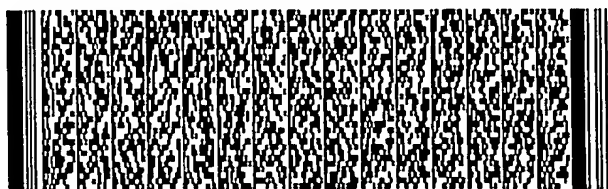


五、發明說明 (4)

乙醇，以及6毫升表氯醇(epichlorohydrin)並予以攪拌，於20℃反應24小時後，使用醋酸將反應混合物酸鹼值調至6.4，再加入500毫升乙醇，將反應之透明質酸沉澱物過濾後使用乙醇清洗，得到最終水溶性交鏈性透明質酸材料。另一實施例：將2克透明質酸溶入100毫升10N氫氧化鈉溶液中，加入100毫升二噁烷(dioxane)溶劑及4.3克之1,4-丁二醇二縮水甘油醚(1,4-butanediol diglycidyl ether)混合物於40℃反應2小時，加入200毫升的水，再加入1N鹽酸中和，並以300rpm離心，沉澱物以1莫耳濃度氫氧化鈉溶液清洗，再用0.15莫耳濃度氫氧化鈉溶液清洗，加入乙醇脫水，並予以乾燥，最後產生1.7克交鏈性透明質酸材料。

K. Tomihata 等人(Biomaterials, 1997, vol.18: 189-195)使用分子量約為 1.5×10^6 之透明質酸，並使用雙環氧化合物(diepoxyl compound)中之多(乙二醇)二縮水甘油醚【poly(ethylene glycol)diglycidyl ether】做為透明質酸之交鏈劑(cross linker)。Tomihata 等人將透明質酸粉末於室溫條件下，將透明質酸溶於蒸餾水，再將雙環氧化合物(diepoxyl compound)加入透明質酸溶液中，以0.1N鹽酸及0.1N氫氧化鈉調整透明質酸溶液之酸鹼值，觀察雙環氧化合物在不同的酸鹼值條件下，對透明質酸之交鏈效果。

Malson 在美國專利US 4,963,666(Assignee, Pharmacia AB, 1990)中，提示一

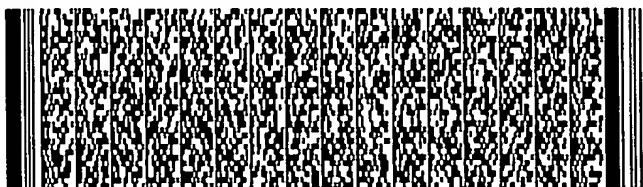


五、發明說明 (5)

種製造含有羧基 ($-COOH$) 官能多醣類 (polysaccharides) 材料之製造方法，將含有羧基 ($-COOH$) 之多醣類材料，如：透明質酸 (Hyaluronic acid, HA) 先與雙 (bi-) 或多官能基 (poly functional) 環氧化合物 (epoxide) 於鹼性條件下反應，形成所謂的環氧活化 (epoxy-activation) 之多醣類材料，於此反應階段不會有膠狀物 (gel) 形成，多醣類材料於此階段仍為可溶性 (soluble)，接著將反應後剩餘之環氧化合物移除 (例如：利用透析法)，接著再將此多醣類溶液倒入一模具內靜置乾燥，在乾燥過程中，此環氧活化之多醣類材料進行交鏈反應 (cross-linking)。Malson 氏特別強調多醣類材料之交鏈是在乾燥過程中發生，有別於傳統多醣類材料之交鏈反應是在溶液中發生之技術。

Malson 氏於此專利中之實施例如下：將 0.2 克透明質酸 (分子量約為 3×10^6)，先與 6 毫升之 0.5% 氫氧化鈉混合均勻，加入 2 毫升之 1,4-丁二醇二縮水甘油醚 (1,4-butanediol diglycidyl ether, BDDE) 混合均勻，搖動 (shaking) 隔夜，再將此溶液移入透析管，使用蒸餾水透析 24 小時，透析處理後的溶液之酸鹼值為 5.5，再將此溶液倒入聚苯乙烯製備成之培養皿 (petri dish)，於室溫條件下乾燥 2 天，形成透明、非水溶性 (water insoluble) 之透明質酸薄膜 (film)。

DE Belder 等人在 WO 86/00912 專利中揭示一種防止身體組織沾黏之膠體 (gel) 之製備方法。此種膠體係由含羧基 ($-COOH$) 之多醣類材料，透明質酸，使用多官能基性



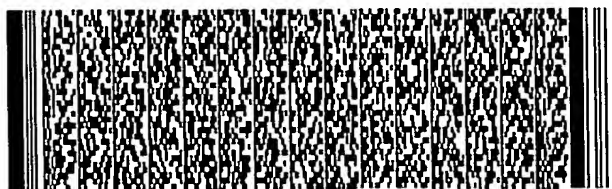
五、發明說明 (6)

環氧化合物(polyfunctional epoxide)交鏈透明質酸，以形成交鏈性透明質酸膠體，此種膠體材料經由紅外線光譜分析儀(IR)，在 1745cm^{-1} 處具有酯基(ester)上 $\text{C}=\text{O}$ 之吸收峰。實施例摘述如下：使用0.4克分子量為 3×10^6 之透明質酸鈉鹽，溶入4毫升蒸餾水中，透明質酸溶液之固形份(solid content)約為10%，經2小時後，加入0.6克1,4-丁二醇二縮水甘油醚(1,4-butanediol diglycidyl ether, BDDE)環氧化合物(epoxide)，攪拌後再加入0.15毫升冰醋酸(glacial acetic acid)，此混合物於 $60-70^\circ\text{C}$ 溫度間反應15小時，形成透明質酸膠體。

Nobuhiko 等人(Journal of Controlled Release, 1992, vol. 22:105-106)揭示一種製備交鏈性透明質酸膠體之方法。Nobuhiko 等人將透明質酸溶於1N 氫氧化鈉溶液中，形成固形份重量百分比約為20%之鹼性透明質酸溶液，再加入已溶於乙醇之乙二醇二縮水甘油醚(ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE)或多甘油多縮水甘油醚(polyglycerol polyglycidyl ether, PGPGE)環氧化合物，於 60°C 下反應15分鐘，可得到交鏈性透明質酸膠體。

Malson 等人在WO 90/09401專利中揭示一種交鏈性透明質酸膠體之製法，此專利技術主要特徵係使用含磷化合物(phosphorus-containing reagent)做為透明質酸之交鏈劑。

Malson 等人在美國專利US 5,783,691(1998)中揭示一



五、發明說明 (7)

種使用含磷化合物做為透明質酸交鏈劑，以製備交鏈性透明質酸膠體之製法。

本發明之概述：

本發明之主要目的係在提供一種快速、簡易之環氧化合物交鏈多醣類材料的製備方法。

本發明係為環氧化合物交鏈多醣類材料的製造方法，包括下列步驟：

- (一) 製備含有機溶劑之水溶液，其中有機溶劑可使用：
丙酮 (acetone)、甲乙酮 (methyl ethyl ketone, MEK) 等酮類 (ketone)，或甲醇 (methanol)、乙醇 (ethanol)、丙醇 (propanol)、異丙醇 (isopropanol)、丁醇 (butanol) 等醇類。
- (二) 加入多官能基環氧類化合物於有機溶劑之水溶液中混合均勻，例如：1,4-丁二醇二縮水甘油醚 (1,4-butanediol diglycidyl ether, BDDE)、乙二醇二縮水甘油醚 (ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE)、1,6-己二醇二縮水甘油醚 (1,6-hexanediol diglycidyl ether)、多乙二醇二縮水甘油醚 (polyethylene glycol diglycidyl ether)、多丙二醇二縮水甘油醚 (polypropylene glycol diglycidyl ether)、多四甲撐二醇二縮水甘油醚 (polytetramethylene glycol



五、發明說明 (8)

diglycidyl ether)、新戊二醇二縮水甘油醚 (neopentyl glycol diglycidyl ether)、多甘油多縮水甘油醚 (polyglycerol polyglycidyl ether)、二甘油多縮水甘油醚 (diglycerol polyglycidyl ether)、甘油多縮水甘油醚 (glycerol polyglycidyl ether)、三羥甲基丙烷多縮水甘油醚 (tri-methylolpropane polyglycidyl ether)、季戊四醇多縮水甘油醚 (pentaerythritol polyglycidyl ether) 或山梨糖醇多縮水甘油醚 (sorbitol polyglycidyl ether)。

- (三) 調整該環氧類化合物之有機溶劑/水溶液之適當酸鹼值及反應溫度範圍，例如：酸鹼值3-11，交鏈反應之溫度為10-60℃。
- (四) 將分子結構中含有羥基 (hydroxy group) 之固態多醣類材料，以不同型態，例如：粉末 (powder)、薄膜 (film)、多孔性基材 (porous matrix)、微粒 (sphere) 及纖維 (fiber) 狀等，浸入於含有機溶劑/水溶液中，形成懸浮 (suspension) 攪拌。
- (五) 在適當反應時間內進行多醣類材料化學交鏈，例如0.5小時以上。
- (六) 上述非水溶性多醣類材料，包括：粉末、薄膜、多孔性基材、微粒狀或纖維狀等型態，經使用含水之



五、發明說明 (9)

混合有機溶劑清洗，再以去離子水清洗，烘乾後，以得到非水溶性之環氧化合物交鏈多醣類材料。

本發明之開發技術為一具有創新且獨特的製備方法，其製備方法為目前相關技術所未曾提及，故依法提出專利申請。且本發明可以快速、簡易的製備方法製造交鏈多醣性材料，利用環氧化合物將多醣體材料於有機溶液中進行交鏈，而得許多不同型態之非水溶性基材，本開發技術為量產之可行方法，具高度商業利用價值。

本發明之詳細說明：

本發明利用環氧化合物交鏈多醣類材料之製造方法，可包括下列步驟：

- (一) 製備含有機溶劑之水溶液。
- (二) 加入多官能基環氧類化合物於有機溶劑之水溶液中，均勻混合。
- (三) 調整該環氧類化合物之有機溶劑水溶液之適當酸鹼值及反應溫度範圍。
- (四) 將分子結構中含有羥基 (hydroxy group) 之固態多醣類材料，以粉末 (powder)、薄膜 (film)、多孔性基材 (porous matrix)、微粒 (sphere) 及纖維 (fiber) 狀等不同型態，加入於含有機溶劑之水溶液中，形成懸浮 (suspension) 攪拌狀態。
- (五) 進行多醣類材料化學交鏈反應之適當時間。



五、發明說明 (10)

(六) 上述非水溶性粉末、薄膜、多孔性基材、微粒狀或纖維狀等多醣類材料，經使用含水之混合有機溶劑清洗，再以去離子水清洗，烘乾後之非水溶性之環氧化合物交鏈多醣類材料，適合用於醫學或化粧品。

上述步驟(一)：含水之有機溶劑組成份包括水及有機溶劑。其中有機溶劑可使用：N,N-二甲基甲醯胺(N,N-dimethylformamide; DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(N,N-dimethylacetamide; DMAc)、丙酮(acetone)、甲乙酮(methyl ethyl ketone, MEK)等酮類(ketone)，或甲醇(methanol)、乙醇(ethanol)、丙醇(propanol)、異丙醇(isopropanol)、丁醇(butanol)等醇類。水溶液中之有機溶劑重量百分率(weight fraction)可為50-95%，而以70-90%為佳，且有機溶劑中酮類與醇類可以任意比例混合使用。

上述步驟(二)：多官能基環氧類化合物，可以是雙官能基(di-functional)之1,4-丁二醇二縮水甘油醚(1,4-butanediol diglycidyl ether, BDDE)、乙二醇二縮水甘油醚(ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE)、1,6-己二醇二縮水甘油醚(1,6-hexanediol diglycidyl ether)、多乙二醇二縮水甘油醚(polyethylene glycol diglycidyl ether)、多丙二醇二縮水甘油醚(polypropylene glycol diglycidyl ether)、多四甲撐二醇二縮水甘油醚



五、發明說明 (11)

(polytetramethylene glycol diglycidyl ether)、新戊二醇二縮水甘油醚 (neopentyl glycol diglycidyl ether)；及三官能基 (tri-functional) 之多甘油多縮水甘油醚 (polyglycerol polyglycidyl ether)、二甘油多縮水甘油醚 (diglycerol polyglycidyl ether)、甘油多縮水甘油醚 (glycerol polyglycidyl ether)、三羥甲基丙烷多縮水甘油醚 (tri-methylolpropane polyglycidyl ether)，及四官能基 (tetra-functional) 之季戊四醇多縮水甘油醚 (pentaerythritol polyglycidyl ether)、山梨糖醇多縮水甘油醚 (sorbitol polyglycidyl ether)。環氧類化合物之添加可為上述之單一化合物或不同化合物間之不同比例混合，添加之總重量為於有機溶劑水溶液中之重量百分比為 0.05-20%，而以 0.2-20% 為最佳。

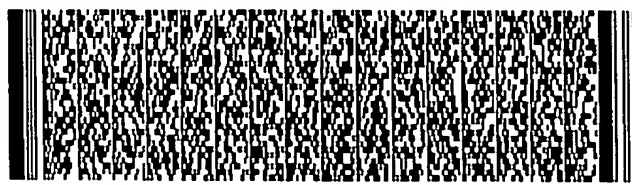
上述步驟 (三)：交鏈反應溫度可在 10-60℃ 中進行，而以 25-50℃ 為佳；交鏈反應之酸鹼值包括酸鹼值 3-11，其中以酸鹼值 3-5 及 9-11 之範圍為最佳。

上述步驟 (四)：將分子結構中含有羥基 (hydroxy group) 之固態多醣類材料，以粉末 (powder)、薄膜 (film)、多孔性基材 (porous matrix)、微粒 (sphere) 及纖維 (fiber) 等，加入於含有有機溶劑之水溶液，形成懸浮 (suspension) 攪拌狀態。分子結構中含有羥基 (hydroxy group) 多醣類材料，係指：透明質酸 (hyaluronic acid)、羧甲基纖維多醣類

五、發明說明 (12)

(carboxymethylcellulose ; CMC) 、軟骨素-4- 硫酸鹽 (chondroitin-4-sulfate) 、軟骨素-6- 硫酸鹽 (chondroitin-6-sulfate) 、果膠 (pectin) 、褐藻酸鹽 (alginate) 、瓊脂 (agar) 、殼聚糖 (chitosan) 、鹿角菜膠 (carrageenan) 及瓜耳樹膠 (guar gum) 。可與多官能基環氧類化合物進行多交鏈反應之含基多醣類，皆可適用於本發明，以上所列僅是舉例說明，本發明並不侷限於此。上述不同形態之多醣類材料，如薄膜狀、多孔性基材、粉末狀、片狀、纖維狀或微粒狀形成之程序如下：將交鏈後之多醣類溶液置入陶瓷、金屬或高分子類材料組成之模具內，經25-70℃烘乾後形成非水溶性多醣類之薄膜狀材料；或將交鏈後之多醣類溶液置入模具，再使用冷凍乾燥方法，置成具多孔結構之多醣類基材；或將交鏈後之多醣類溶液傾入含有機溶劑之凝固液中，經由過濾後可得粉末狀或片狀之多醣類材料；或將交鏈後之多醣類溶液利用押出裝置連續性擠出進入含有機溶劑之凝固液，可行成纖維狀多醣類基材或以間歇式擠出於凝固液中，可得到圓球狀粒子之多醣類基材。

上述本發明之製造方法所使用之凝固液組成份為水及有機溶劑所構成，其中有機溶劑係選自下述組群之一種或多種有機溶劑相混合：1,4-二噁烷 (1,4-dioxane) 、氯仿 (chloroform) 、二氯甲烷 (methylene chloride) 、N,N-二甲基甲醯胺 (N,N-dimethylformamide ; DMF) 、N,N-二甲基乙醯胺 (N,N-dimethylacetamide ; DMAc) 、醋



五、發明說明 (13)

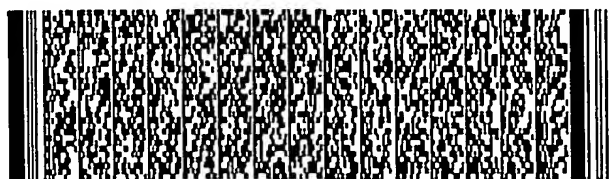
酸乙酯 (ethyl acetate)、丙酮 (acetone)、甲乙酮 (methyl ethyl ketone; MEK)、甲醇 (methanol)、乙醇 (ethanol)、丙醇 (propanol)、異丙醇 (isopropanol) 及丁醇 (butanol)。

上述步驟 (五)：進行多醣類材料之化學交鏈反應時間為10分鐘以上，較佳為30分鐘至12小時。該交鏈反應之溫度及時間，可視反應物等情況予以調整。

上述步驟 (六)：上述非水溶性粉末狀、或薄膜狀、或多孔性基材、或微粒狀或纖維狀等多醣類材料，經使用含水之混合有機溶劑清洗，再以去離子水清洗，烘乾後之環氧化合物交鏈多醣類材料適合醫學 (medical) 或化粧品

(cosmetic) 上應用。其中，含水之混合有機溶劑組成分為水及有機溶劑所構成，有機溶劑可使用N,N-二甲基甲醯胺 (N,N-dimethylformamide; DMF)、N,N-二甲基乙醯胺 (N,N-dimethylacetamide; DMAc)、丙酮 (acetone)、甲乙酮 (methyl ethyl ketone; MEK) 等酮類 (ketone) 溶劑，或甲醇 (methanol)、乙醇 (ethanol)、丙醇 (propanol)、異丙醇 (isopropanol)、丁醇 (butanol) 等醇類溶劑，於清洗液中有機溶劑之重量百分率

(weight fraction) 佔有30-90%，且酮類與醇類溶劑可以任意比例使用，清洗液之溫度為20-50℃。經清洗液清洗後之非水溶性多醣類材料，使用溫度為20-50℃潔淨之水清洗，再使用溫度50℃以下之熱風式乾燥 (hot air drying)，或幅射式加熱乾燥 (radiation heating)



五、發明說明 (14)

drying) , 或真空式乾燥 (vacuum drying) 方式予以烘乾。

實施例 1 : 有機溶劑水溶液對多醣類材料薄膜之溶解性試驗

首先取分子量 1.4×10^6 透明質酸鈉鹽 (sodium hyaluronate) 多醣類材料粉末0.2克, 溶於10毫升之蒸餾水中, 於室溫條件攪拌均勻後形成固形份 (solid content) 2.0%之透明質酸溶液。將多醣類溶液倒入鐵氟龍 (teflon) 材質製成之平板模具內, 於 35°C 之熱烘箱內乾燥成膜, 乾燥後之透明質酸薄膜厚度約100微米。再將此透明質酸薄膜置入混合有機溶劑 (如表1A所示), 以1.0N氯化氫溶液, 將此混合有機溶劑酸鹼值調至3.0左右, 觀察多醣類薄膜於此混合有機溶液中溶解之情形。

由此實驗結果發現, 多醣類透明質酸薄膜在丙酮、乙醇、異丙醇及DMF有機溶液與水的比例超過60/40之混合液中, 即可保持薄膜型態不至溶解。



五、發明說明 (15)

表 (1A)

| 透明質酸材料型態 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 丙酮/水(重量百分比) | 40/60 溶解 | 50/50 溶解 | 60/40 不溶 | 70/30 不溶 | 80/20 不溶 | 90/10 不溶 |
| 乙醇/水(重量百分比) | 40/60 溶解 | 50/50 溶解 | 60/40 不溶 | 70/30 不溶 | 80/20 不溶 | 90/10 不溶 |
| 異丙醇/水(重量百分比) | 40/60 溶解 | 50/50 溶解 | 60/40 不溶 | 70/30 不溶 | 80/20 不溶 | 90/10 不溶 |
| DMF/水(重量百分比) | 40/60 溶解 | 50/50 溶解 | 60/40 不溶 | 70/30 不溶 | 80/20 不溶 | 90/10 不溶 |

接著取分子量相同之褐藻酸鈉 (alginate) 多醣類材料，以上述相同步驟製成薄膜，再將此薄膜置於有機溶劑（如表1B所示），觀察多醣類薄膜於此混合有機溶液中溶解之情形。

由此實驗結果發現，多醣類褐藻酸鈉薄膜在丙酮、乙醇及異丙醇有機溶液與水的比例超過40/60之混合液中，即可保持薄膜型態不至溶解。



五、發明說明 (16)

表 (1B)

| 褐藻酸鈉材料型態 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 丙酮/水(重量百分比) | 40/60 不溶 | 50/50 不溶 | 60/40 不溶 | 70/30 不溶 | 80/20 不溶 | 90/10 不溶 |
| 乙醇/水(重量百分比) | 40/60 不溶 | 50/50 不溶 | 60/40 不溶 | 70/30 不溶 | 80/20 不溶 | 90/10 不溶 |
| 異丙醇/水(重量百分比) | 40/60 不溶 | 50/50 不溶 | 60/40 不溶 | 70/30 不溶 | 80/20 不溶 | 90/10 不溶 |

取分子量相同之軟骨素-6-硫酸鹽

(chondroitin-6-sulfate) 多醣類材料，依上述相同步驟製成薄膜，再將此薄膜置於有機溶劑（如表1C所示），觀察多醣類薄膜此混合有機溶液中溶解之情形。

由此實驗結果發現，多醣類軟骨素-6-硫酸鹽薄膜在丙酮有機溶液與水的比例超過70/30之混合液中，即可保持薄膜型態不至溶解。



五、發明說明 (17)

表 (1C)

| 軟骨素-6-硫酸鹽材料型態 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 丙酮/水(重量百分比) | 40/60 溶解 | 50/50 溶解 | 60/40 溶解 | 70/30 不溶 | 80/20 不溶 | 90/10 不溶 |

取分子量相同之果膠 (pectin) 多醣類材料，依上述相同步驟製成薄膜，再將此薄膜置於有機溶劑（如表1D所示），觀察多醣類薄膜於此混合有機溶液中溶解之情形。由此實驗結果發現，果膠薄膜在丙酮有機溶液與水的比例超過40/60之混合液中，即可保持薄膜型態不至溶解。

表 (1D)

| 果膠材料型態 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 丙酮/水(重量百分比) | 40/60 不溶 | 50/50 不溶 | 60/40 不溶 | 70/30 不溶 | 80/20 不溶 | 90/10 不溶 |

取分子量相同之羧甲基纖維素 (carboxymethylcellulose, CMC) 多醣類材料，依上述相同步驟製成薄膜，再將此薄膜置於有機溶劑（如表1E所示），觀察多醣類薄膜於此混合有機溶液中溶解之情形。由此實驗結果發現，多醣類羧甲基纖維素薄膜在丙酮有機溶液與水的比例超過40/60之混合液中，即可保持薄膜型態不至溶解。



五、發明說明 (18)

表 (1E)

| 羧甲基纖維素材料型態 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 丙酮/水(重量百分比) | 40/60 | 50/50 | 60/40 | 70/30 | 80/20 | 90/10 |
| | 溶解 | 溶解 | 不溶 | 不溶 | 不溶 | 不溶 |

實施例 2：不同酸鹼值及不同交鏈時間對多醣類透明質酸膜之溶解性試驗

取分子量 1.4×10^6 多醣類透明質酸鈉鹽 (sodium hyaluronate) 材料粉末 0.2 克，溶於 10 毫升之蒸餾水中，於室溫條件攪拌均勻形成固形份 (solid content) 2.0% 之透明質酸溶液。將透明質酸溶液倒入鐵氟龍 (teflon) 材質製成之平板模具內，於 35°C 之熱烘箱內乾燥成膜，乾燥後之透明質酸薄膜厚度約 100 微米。將此透明質酸薄膜置入含乙二醇二縮水甘油醚 (ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE) 環氧化合物之混合有機溶劑之交鏈液中 (如表 2 所示)，此交鏈液已預先使用 1.0N 氫氧化鈉或 1.0N 氯化氫溶液，調整混合有機溶劑之交鏈液酸鹼值，如下表所示。透明質酸薄膜於此 35°C 交鏈液中，經由不同酸鹼值及不同交鏈時間處理後，置入清洗液中 (丙酮/水：70/30) 清洗，於 35°C 之熱烘箱內乾燥後，進行溶解性測試 (0.15 莫耳濃度之氯化鈉溶液中)，及透明質酸酵素分解測試 (hyaluronidase degradation)，結果如表 2 所示。

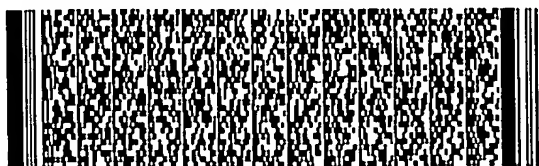


五、發明說明 (19)

由此實驗結果發現，多醣類透明質酸薄膜在含乙二醇二縮水甘油醚 (ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE) 交鏈劑不同酸鹼值在之含水混合有機溶劑中，當環氧化合物交鏈處理時間在0.5小時以上時，即可形成在生理食鹽水 (saline) 溶液中24小時不會溶解之交鏈性透明質酸薄膜材料。

表 (2)

| 試樣 | 透明質酸 | | | |
|------------------------|------|-----------|-----------|--------------|
| | A | B | C | D |
| 透明質酸多醣類 材料型態 | 對照組 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 |
| 丙酮/水(重量百分比) | | 70/30 | 70/30 | 70/30 |
| 混合有機溶劑中 EGDG 之重量濃度% | | 4 | 4 | 4 |
| 含 EGDGE 混合有機溶 劑之酸鹼值 | | 3.0±0.2 | 9.0±0.2 | 11.0±0.2 |
| 交鏈反應時間 (分鐘) | 溶解 | 30 | 30 | 30 |
| 透明質酸酵素分解測試 | 30% | 不溶 20% | 不溶 15% | 不溶 25% |
| 交鏈反應時間 (分鐘) | | 60 | 60 | 60 |
| 透明質酸酵素分解測試 | | 不溶 2% | 不溶 16% | 不溶 9.133% |

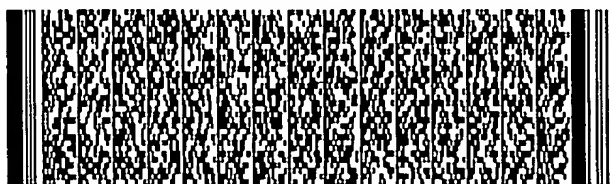


五、發明說明 (20)

實施例 3：不同比例組成混合有機溶劑對多醣類透明質酸膜之溶解性試驗

取分子量 1.4×10^6 透明質酸鈉鹽 (sodium hyaluronate) 多醣類材料粉末 0.2 克，溶於 10 毫升之蒸餾水中，於室溫條件攪拌均勻形成固形份 (solid content) 2.0% 之透明質酸溶液。將透明質酸溶液倒入鐵氟龍 (teflon) 材質製成之平板模具內，於 35°C 之熱烘箱內乾燥成膜，乾燥後之透明質酸薄膜厚度約 100 微米。將此透明質酸薄膜置入含有不同組成比例之含乙二醇二縮水甘油醚 (ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE) 環氧化合物之混合有機溶劑之交鏈液中 (如表 3 所示)，進行交鏈反應。此交鏈液已預先使用 1.0N 氯化氫溶液，調整酸鹼值於 3.0 左右。透明質酸薄膜於 35°C 恆溫反應 60 分鐘後，將多醣類透明質酸薄膜置入清洗液中 (丙酮/水：70/30) 清洗，再於 35°C 之熱烘箱內乾燥後，進行溶解性測試 (於 0.15 莫耳濃度之氯化鈉溶液中)，及透明質酸酵素分解測試 (hyaluronidase degradation)，結果如表 3 所示。

由此實驗結果發現，多醣類透明質酸薄膜在含乙二醇二縮水甘油醚 (ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE) 交鏈劑之含水混合有機溶劑中，當含水之混合有機溶劑超過 70/30 以上時，即可形成在生理食鹽水 (saline) 溶液中 24 小時不會溶解之交鏈性透明質酸薄膜材料。



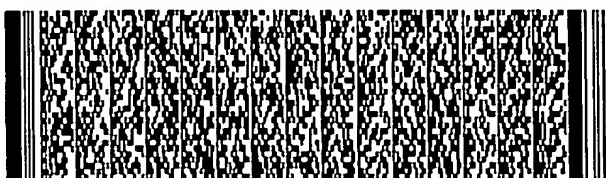
五、發明說明 (21)

表 (3)

| 試樣 | 透明質酸 | | | | |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | A | B | C | D | E |
| 透明質酸材料型態 | 對照組 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 |
| 丙酮/水(重量百分比) | 50/50 | 70/30 | 80/20 | 90/10 | 95/5 |
| 混合有機溶劑中 EGDGE 之重量濃度% | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 含 EGDGE 混合有機溶劑之酸鹼值 | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 |
| 交鏈反應時間(分) | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 溶解測試 (0.15M 氯化鈉,24 小時) | 溶解 | 不溶 | 不溶 | 不溶 | 不溶 |

實施例 4：不同重量組成之乙二醇二縮水甘油醚對多醣類透明質酸薄膜之溶解性試驗

取分子量 1.4×10^6 多醣類透明質酸鈉鹽 (sodium hyaluronate) 材料粉末 0.2 克，溶於 10 毫升之蒸餾水中，於室溫條件攪拌均勻形成固形份 (solid content) 2.0% 之透明質酸溶液。將透明質酸溶液倒入鐵氟龍 (teflon) 材質製成之平板模具內，於 35℃ 之熱烘箱內乾燥成膜，乾燥後之透明質酸薄膜厚度約 100 微米。將此透明質酸薄膜置入含有不同重量組成之含乙二醇二縮水甘油醚



五、發明說明 (22)

(ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE) 環氧化合物之混合有機溶劑之交鏈液中 (如表4所示), 此交鏈液已預先使用1.0N 氯化氫溶液, 調整酸鹼值於3.0左右。透明質酸薄膜於35℃恆溫反應60分鐘後, 將多醣類透明質酸薄膜置入清洗液中 (丙酮/水: 70/30) 清洗, 再於35℃之熱烘箱內乾燥後, 進行溶解性測試 (於0.15莫耳濃度之氯化鈉溶液中), 及透明質酸酵素分解測試

(hyaluronidase degradation), 結果如表4所示。

由此實驗結果發現, 多醣類透明質酸薄膜在含乙二醇二縮水甘油醚 (ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE) 交鏈劑之含水混合有機溶劑中, 當含EDGDE交鏈劑0.2%以上時, 即可形成在生理食鹽水 (saline) 溶液中24小時以上不會溶解之交鏈性透明質酸薄膜材料。

表 (4)

| 試樣 | 透明質酸 | | | | | |
|---|------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | A | B | C | D | E | F |
| 透明質酸多醣類 材料型態 | 對照組 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 | 薄膜 |
| 丙酮/水(重量百分比) | | 70/30 | 70/30 | 70/30 | 70/30 | 70/30 |
| 混合有機溶劑中 EGDGE 之重量濃度% | | 0.2 | 0.5 | 1 | 4 | 10 |
| 含 EGDGE 混合有機 溶劑之酸鹼值 | | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 | 3.0±0. |
| 交鏈反應時間(分) 溶解測試(0.15M 濃度 氯化鈉, 24 小時) | 溶解 | 60 不溶 | 60 不溶 | 60 不溶 | 60 不溶 | 60 不溶 |

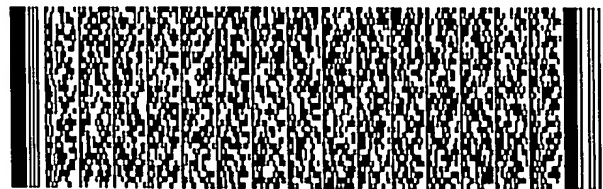
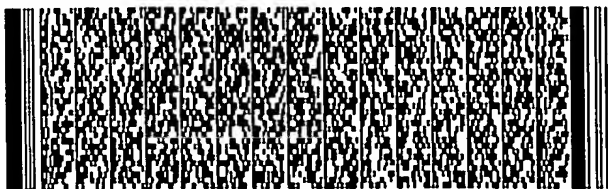


五、發明說明 (23)

實施例 5：不同酸鹼值與不同乙二醇二縮水甘油醚之重量度對羧甲基纖維素之溶解性試驗

取羧甲基纖維素 (CMC) 材料粉末 0.2 克，溶於 10 毫升之蒸餾水中，於室溫條件攪拌均勻形成固形份 (solid content) 2.0% 之羧甲基纖維素溶液。將甲基纖維素溶液倒入鐵氟龍 (teflon) 材質製成之平板模具內，經冷凍乾燥，即可得羧甲基纖維素多孔性基材。此羧甲基纖維素海棉狀物置入含乙二醇二縮水甘油醚 (ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE) 環氧化合物之混合有機溶劑之交鏈液中 (如表 5 所示)，此交鏈液已預先使用 1.0N 氫氧化鈉或 1.0N 氯化氫溶液，調整混合有機溶劑之交鏈液之酸鹼值，如下表所示。羧甲基纖維素海棉狀物於 35℃ 恆溫下，於不同酸鹼值及不同甲基纖維素之重量濃度交鏈液中處理後，置入清洗液中 (丙酮/水：70/30) 清洗，再於 35℃ 之熱烘箱內乾燥後，進行溶解性測試 (於 0.15 莫耳濃度之氯化鈉溶液中)，及透明質酸酵素分解測試 (hyaluronidase degradation)，結果如表 5 所示。

由此實驗結果發現，多醣類甲基纖維素海棉狀物在含乙二醇二縮水甘油醚 (ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE) 交鏈劑之含水混合有機溶劑中，當含水之混合有機溶劑酸鹼值超過 3.0 以上，環氧化合物濃度超過 0.5%，交鏈處理時間在 0.5 小時以上時，即可形成在生理食鹽水 (saline) 溶液中 24 小時以上不會溶解之交鏈性羧甲基纖維素海棉狀物材料。



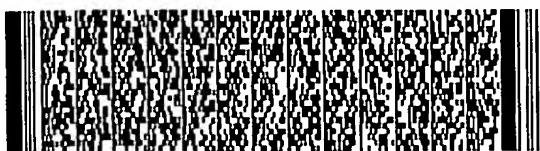
五、發明說明 (24)

表 (5)

| 試樣 | 透明質酸 | | | | | |
|--|------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | A | B | C | D | E | F |
| 羧甲基纖維素 多醣類材料型態 | 對照組 | 海棉 狀物 | 海棉 狀物 | 海棉 狀物 | 海棉 狀物 | 海棉 狀物 |
| 丙酮/水(重量百分比) | | 70/30 | 70/30 | 70/30 | 70/30 | 70/30 |
| 混合有機溶劑中 EGDGE 之重量濃度% | | 0.5 | 1 | 4 | 4 | 4 |
| 含 EGDGE 混合有機 溶劑之酸鹼值 | | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 | 7.0±0.2 | 11.0±0.2 |
| 交鏈反應時間(分) 溶解測試(0.15M 濃度 氯化鈉,24 小時) | 溶解 | 30 不溶 | 30 不溶 | 30 不溶 | 30 不溶 | 30 不溶 |
| 交鏈反應時間(分) 溶解測試(0.15M 濃度 氯化鈉,24 小時) | | 60 不溶 | 60 不溶 | 60 不溶 | 60 不溶 | 60 不溶 |

實施例 6：不同酸鹼值與不同交鏈反應溫度及交鏈反應時間對果膠之溶解性試驗

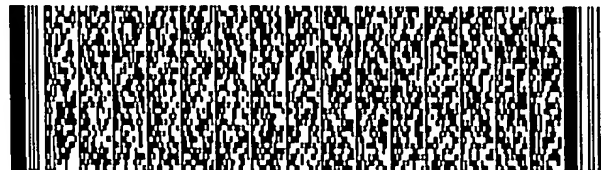
取果膠 (pectin) 材料粉末 0.2 克，溶於 10 毫升之蒸餾水中，於室溫條件攪拌均勻形成固形份 (solid content) 2.0% 之果膠溶液。將此溶液，以不同大小之注



五、發明說明 (25)

射針頭於95%乙醇中擠壓成單纖維 (monofilament fiber)。再將此果膠纖維取出，於乾燥器內乾燥保存，即可得直徑於1毫米-50微米不同粗細之纖維狀基材。將此果膠纖維置入含乙二醇二縮水甘油醚 (ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE) 環氧化合物之混合有機溶劑之交鏈液中 (如表6所示)，此交鏈液已預先使用1.0N氫氧化鈉或1.0N氯化氫溶液，調整混合有機溶劑之交鏈液之酸鹼值，如下表所示。果膠纖維於交鏈液中，經由不同酸鹼值、不同時間及不同溫度交鏈處理後，置入清洗液中 (丙酮/水：70/30) 清洗，再於35℃之熱烘箱內乾燥後，進行溶解性測試 (於0.15莫耳濃度之氯化鈉溶液中)，及透明質酸酵素分解測試 (hyaluronidase degradation)，結果如表6所示。

由此實驗結果發現，果膠纖維在含乙二醇二縮水甘油醚 (ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE) 交鏈劑之含水混合有機溶劑中，當含水之混合有機溶劑酸鹼值超過3.0以上，環氧化合物濃度超過0.2%，交鏈處理時間在0.5小時以上時，以及超過25℃的反應溫度，即可形成在生理食鹽水 (saline) 溶液中24小時以上不會溶解之交鏈性果膠纖維材料。



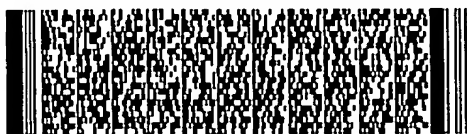
五、發明說明 (26)

表 (6)

| 試樣 | 透明質酸 | | | | | |
|-----------------------------|------|---------|---------|---------|----------|----------|
| | A | B | C | D | E | F |
| 果膠多醣類 材料型態 | 對照組 | 纖維 | 纖維 | 纖維 | 纖維 | 纖維 |
| 丙酮/水 (重量百分比) | | 70/30 | 70/30 | 70/30 | 70/30 | 70/30 |
| 混合有機溶劑中 EGDGE 之重量濃度% | | 0.2 | 1 | 1 | 4 | 4 |
| 含 EGDGE 混合有 機溶劑之酸鹼值 | | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 | 5.0±0.2 | 11.0±0.2 | 11.0±0.2 |
| 交鏈反應溫度(°C) 及時間(分) | | 35/30 | 35/30 | 25/30 | 35/30 | 50/30 |
| 溶解測試(0.15M 濃 度氯化鈉,24 小時) | 溶解 | 不溶 | 不溶 | 不溶 | 不溶 | 不溶 |
| 交鏈反應溫度 (°C)/時間(分) | | 35/60 | 35/60 | 25/60 | 35/60 | 50/60 |
| 溶解測試(0.15M 濃 度氯化鈉,24 小時) | | 不溶 | 不溶 | 不溶 | 不溶 | 不溶 |

實施例 7：不同酸鹼值之混合有機溶劑對不同環氧化物之
溶解性試驗

取多醣類透明質酸材料粉末 0.2 克，溶於 10 毫升之蒸



五、發明說明 (27)

餾水中，於室溫條件攪拌均勻形成固形份 (solid content) 2.0% 之溶液。再將此溶液，以不同大小之注射針頭於95%乙醇中擠壓成單纖維 (monofilament fiber)。再將此多醣類之纖維取出，於乾燥器內乾燥保存，即可得直徑於1毫米-50微米不同粗細之纖維狀基材。將此多醣類纖維置入含不同種類環氧化合物之混合有機溶劑之交鏈液中 (如表7所示)，此交鏈液已預先使用1.0N氯化氫溶液，調整酸鹼值於3.0左右。多醣類纖維於35℃交鏈液處理後，置入清洗液中 (丙酮/水：70/30) 清洗，再於35℃之熱烘箱內乾燥後，進行溶解性測試 (於0.15莫耳濃度之氯化鈉溶液中)，結果如表7所示。

由此實驗結果發現，多醣類纖維在含不同種類環氧化合物交鏈劑之含水混合有機溶劑中，當含水之混合有機溶劑酸鹼值超過3.0以上，環氧化合物濃度超過1%，交鏈處理時間在0.5小時以上時，以及超過25℃的反應溫度，即可形成在生理食鹽水 (saline) 溶液中24小時以上不會溶解之交鏈性多醣類纖維材料。



五、發明說明 (28)

表 (7)

| 試樣 | 透明質酸纖維 | | | |
|---------------------------------|---------|----------|---------|----------|
| 丙酮/水(重量百分比) | 80/20 | 80/20 | 80/20 | 80/20 |
| 混合有機溶劑中 EX-861 環氧化合 物之重量濃度% | 0.5 | 1 | 0.5 | 1 |
| 混合有機溶劑中 EX-313 環氧化合 物之重量濃度% | 0.5 | 1 | 0.5 | 1 |
| 混合有機溶劑中 EX-314 環氧化合 物之重量濃度% | 0.5 | 1 | 0.5 | 1 |
| 混合有機溶劑中 EX-411 環氧化合 物之重量濃度% | 0.5 | 1 | 0.5 | 1 |
| 含環氧化合物混合有機溶劑之鹼值 | 3.0±0.2 | 11.0±0.2 | 3.0±0.2 | 11.0±0.2 |
| 交鏈反應溫度(°C)/時間(分) | 35/60 | 35/60 | 35/60 | 35/60 |
| 試樣置於 35C, 0.15M 氯化鈉溶液中,24 小時 | 皆不溶 | 皆不溶 | 皆不溶 | 皆不溶 |

*EX-861 (di-epoxide) Polyethylene glycol diglycidyl ether, WPE=587 (Nagase 公司)

*EX-313 (di-epoxide) Glycerol polyglycidyl ether, WPE=141 (Nagase 公司)

*EX-314 (tri-epoxide) Glycerol polyglycidyl ether, WPE=145 (Nagase 公司)



五、發明說明 (29)

*EX-411 (tetra-epoxide) Pentaerythritol
polyglycidyl ether, WPE=231 (Nagase 公司)

實施例 8：不同交鏈反應溫度對甲基纖維素多醣類薄膜之 解性試驗

取羧甲基纖維素多醣類材料粉末 0.2 克，溶於 10 毫升之蒸餾水中，於室溫條件攪拌均勻形成固形份 (solid content) 2.0% 之羧甲基纖維素多醣類溶液。將甲基纖維素多醣類溶液倒入鐵氟龍 (teflon) 材質製成之平板模具內，經冷凍乾燥，即可得羧甲基纖維素多醣類多孔性基材。此羧甲基纖維素多醣類海棉狀物置入含乙二醇二縮水甘油醚 (ethylene glycol diglycidyl ether, EGDGE) 環氧化合物之混合有機溶劑之交鏈液中 (如表 8 所示)，此交鏈液已預先使用 1.0N 氯化氫溶液，調整混合有機溶劑之交鏈液酸鹼值至 3.0 左右。將此羧甲基纖維素多醣類海棉狀物於此交鏈液中，於不同溫度下交鏈處理後，置入清洗液中清洗，再於 35℃ 之熱烘箱內乾燥後，進行溶解性測試 (於 0.15 莫耳濃度之氯化鈉溶液中)，測試結果如表 8 所示。

由此實驗結果發現，羧甲基纖維素多醣類海棉狀物在含 EGDGE 交鏈劑之含水混合有機溶劑中，當含水之混合有機溶劑酸鹼值超過 3.0 以上，環氧化合物交鏈處理時間在 0.5 小時以上時，反應溫度超過 25℃ 時，即可形成在生理食鹽水 (saline) 溶液中 24 小時以上不會溶解之交鏈性羧



五、發明說明 (30)

甲基纖維素多醣類海棉狀物材料。

表 (8)

| 試樣 | 羧甲基纖維素 | | | |
|---------------------------------------|--------|---------|---------|---------|
| | 未交鏈 | 8A | 8B | 8C |
| 羧甲基纖維素材料型態 | 海棉狀物 | 海棉狀物 | 海棉狀物 | 海棉狀物 |
| 丙酮/水(重量百分比) | - | 80/20 | 80/20 | 80/20 |
| 混合有機溶劑中 EGDGE 之 重量濃度% | | 4 | 4 | 4 |
| 含 EGDGE 混合有機溶劑之 酸鹼值 | | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 | 3.0±0.2 |
| 交鏈反應溫度(°C)/時間 (分) | | 25/60 | 35/60 | 50/60 |
| 試樣置於 35°C, 0.15M 濃度氯化鈉溶液中,24 小時 | 溶解 | 不溶 | 不溶 | 不溶 |

以上所述係已詳細說明本發明，但其並非限制本發明的範圍，而且熟知此技藝的人士亦能明瞭，適當而作些微的改變與調整，仍將不失本發明之要義所在，亦不脫離本發明之精神和範圍，故都應視為本發明的進一步實施狀況。



圖式簡單說明

無



六、申請專利範圍

1. 一種以環氧化合物交鏈多醣類材料之製造方法，包括下述步驟：
 - (a) 製備含環氧類化合物之有機溶劑/水溶液；
 - (b) 調整該含環氧類化合物之有機溶劑/水溶液於適當之酸鹼值；
 - (c) 將含羥基之多醣類物的成形物浸入步驟(b)所製備的溶液中；
 - (d) 使該含羥基之多醣類的成形物進行交鏈反應，得到非水溶性多醣類材料。
2. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中該含環氧類化合物之有機溶劑/水溶液中，環氧類化合物的重量百分比含量為0.05-2.0%。
3. 如申請專利範圍第2項之製造方法，其中該含環氧類化合物之有機溶劑/水溶液中，環氧類化合物的重量百分比含量為0.2-2.0%。
4. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中步驟(a)之環氧類化合物係選自下述組群之一種化合物或多種化合物的混合物：1,4-丁二醇二縮水甘油醚(1,4-butanediol diglycidyl ether; BDDE)、乙二醇二縮水甘油醚(ethylene glycol diglycidyl ether; EGDGE)、1,6-己二醇二縮水甘油醚(1,6-hexanediol diglycidyl ether)、多乙二醇二縮水甘油醚(polyethylene glycol diglycidyl ether)、多丙二醇二縮水甘油醚(polypropylene glycol diglycidyl ether)、多四



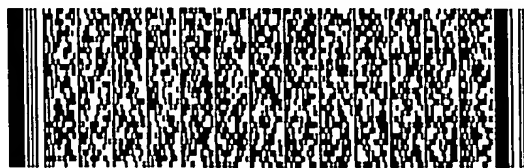
六、申請專利範圍

甲撐二醇二縮水甘油醚 (polytetramethylene glycol diglycidyl ether) 、新戊二醇二縮水甘油醚

(neopentyl glycol diglycidyl ether) 、多甘油多縮水甘油醚 (polyglycerol polyglycidyl ether) 、二甘油多縮水甘油醚 (diglycerol polyglycidyl ether) 、甘油多縮水甘油醚 (glycerol polyglycidyl ether) 、三羥甲基丙烷多縮水甘油醚

(tri-methylolpropane polyglycidyl ether) 、季戊四醇多縮水甘油醚 (pentaerythritol polyglycidyl ether) 及山梨糖醇多縮水甘油醚 (sorbitol polyglycidyl ether) 。

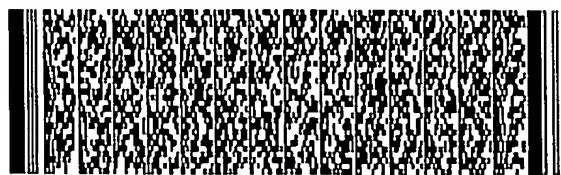
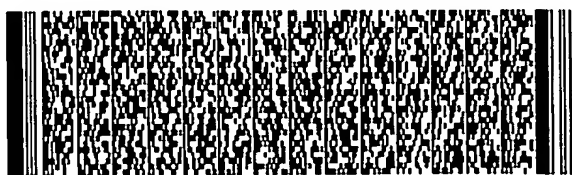
5. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中有機溶劑/水溶液中，有機溶劑所佔重量百分比之含量為50-95%。
6. 如申請專利範圍第5項之製造方法，其中有機溶劑/水溶液中，有機溶劑所含重量百分比之含量為70-90%。
7. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中有機溶劑為醇類與酮類的混合物。
8. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中有機溶劑係選自下述組群之一種溶劑或多種溶劑的混合物：N,N-二甲基甲醯胺 (N,N-dimethylformamide ; DMF) 、N,N-二甲基乙醯胺 (N,N-dimethylacetamide ; DMF) 、丙酮 (acetone) 、甲乙酮 (methyl ethyl ketone, MEK) 、甲醇 (methanol) 、乙醇 (ethanol) 、丙醇 (propanol) 、異丙醇 (isopropanol) 及丁醇



六、申請專利範圍

(butanol)。

9. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中步驟(b)係將酸鹼值調整於3-11範圍。
10. 如申請專利範圍第9項之製造方法，其中步驟(b)係將酸鹼值調整於3-5範圍。
11. 如申請專利範圍第9項之製造方法，其中步驟(b)係將酸鹼值調整於9-11範圍。
12. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中步驟(c)之該含羥基多醣類係選自下述組群之一種化合物或多種化合物的混合物：透明質酸(hyaluronic acid)、羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose; CMC)、澱粉(starch)、褐藻酸鹽(alginate)、軟骨素-4-硫酸鹽(chondroitin-4-sulfate)、軟骨素-6-硫酸鹽(chondroitin-6-sulfate)、咕噸樹膠(xanthane gum)、殼聚糖(chitosan)、果膠(pectin)、瓊脂(agar)、鹿角菜膠(carrageenan)及瓜耳樹膠(guar gum)。
13. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中該羥基之多醣類的成形物為薄膜(film)、多孔性基材(porous matrix)、粉末(powder)、片狀(sheet)、纖維狀(fiber)或微粒(sphere)。
14. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中步驟(c)係將含羥基之多醣類溶液置入模具內，經烘乾形成薄膜狀之多醣類材料後，再浸入步驟(b)所製備的溶液



六、申請專利範圍

中。

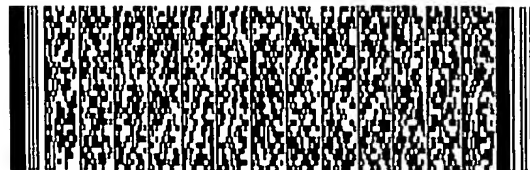
15. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中步驟(c)係將含羥基多醣類溶液置入模具內，然後使用冷凍乾燥法，製成具多孔性(porous)結構之多醣類基材後，再浸入步驟(b)所製備的溶液中。
16. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中步驟(c)係在含羥基之多醣類溶液中添加有機溶劑，以將含羥基多醣類沉澱出來，經由過濾得到粉末狀(powder)或片狀(sheet)之多醣類材料後，再浸入步驟(b)所製備的溶液中。
17. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中步驟(c)係將含羥基之多醣類溶液以間歇擠出方式，形成圓球狀粒子後，再浸入步驟(b)所製備的溶液中。
18. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中步驟(c)係將含羥基之多醣類溶液擠出進入含有有機溶劑之凝固液(coagulant)中，形成纖維狀(fiber)之多醣類材料後，再浸入步驟(b)所製備的溶液中。
19. 如申請專利範圍第18項之製造方法，有機溶劑之凝固液組成份為水及有機溶劑所構成，其中有機溶劑係選自下述組群之一種或多種有機溶劑相混合：1,4-二噁烷(1,4-dioxane)、氯仿(chloroform)、二氯甲烷(methylene chloride)、N,N-二甲基甲醯胺(N,N-dimethylformamide; DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(N,N-dimethylacetamide; DMAc)、醋酸乙酯



六、申請專利範圍

(ethyl acetate)、丙酮 (acetone)、甲乙酮 (methyl ethyl ketone; MEK)、甲醇 (methanol)、乙醇 (ethanol)、丙醇 (propanol)、異丙醇 (isopropanol) 及丁醇 (butanol)。

20. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中步驟(d)之交鏈反應溫度為10-60℃，交鏈反應時間為0.5小時至12小時。
21. 如申請專利範圍第20項之製造方法，其中步驟(d)之交鏈反應溫度為25-50℃。
22. 如申請專利範圍第14項至18項任一項之製造方法，其中經交鏈反應後所獲得之薄膜狀、粉末狀、片狀、纖維狀或圓球狀粒子之非水溶性多醣類材料，經使用含水之混合有機溶劑清洗，再使用潔淨之水清洗，烘乾後之非水溶性多醣類材料係可應用於醫學 (medical) 或化粧品 (cosmetic) 上。
23. 如申請專利範圍第22項之製造方法，其中粉末狀、或薄膜狀、或片狀、或纖維狀或圓球狀粒子之非水溶性多醣類材料，經使用含水之混合有機溶劑清洗，再使用潔淨之水清洗，其中，含水之混合有機溶劑組成份包括水及有機溶劑，有機溶劑為丙酮 (acetone)、甲乙酮 (methyl ethyl ketone; MEK)、甲醇 (methanol)、乙醇 (ethanol)、丙醇 (propanol)、異丙醇 (isopropanol) 及丁醇 (butanol) 或其混合物，於清洗液中有機溶劑之重量分率 (weight



六、申請專利範圍

fraction) 含量為50-100%，且酮類與醇類溶劑可以任意比例使用，清洗液之溫度為15-50℃，經清洗液清洗後之非水溶性多醣類材料，再使用溫度為25-50℃潔淨之水清洗。

24. 如申請專利範圍第23項之製造方法，其中經使用含水之混合有機溶劑清洗，再使用潔淨水清洗後之粉末狀、或薄膜狀、或片狀、或纖維狀或圓球狀粒子之非水溶性多醣類材料，進一步使用溫度為50℃以下之熱風式乾燥 (hot air drying)，或幅射式加熱乾燥 (radiation heating drying)，或真空式乾燥 (vacuum drying) 方式予以烘乾。



第 1/40 頁



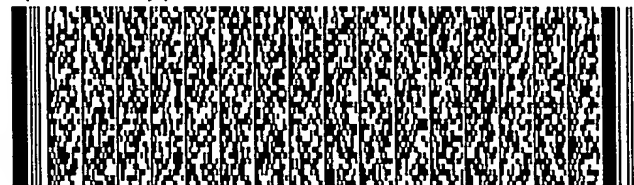
第 2/40 頁



第 4/40 頁



第 4/40 頁



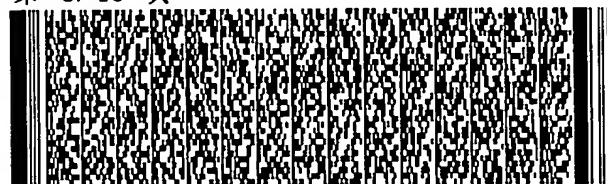
第 5/40 頁



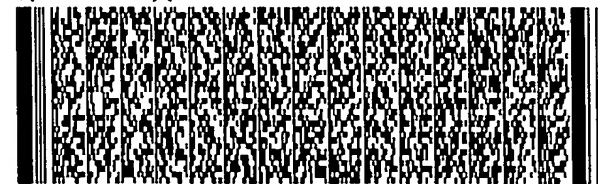
第 5/40 頁



第 6/40 頁



第 6/40 頁



第 7/40 頁



第 7/40 頁



第 8/40 頁



第 8/40 頁



第 9/40 頁



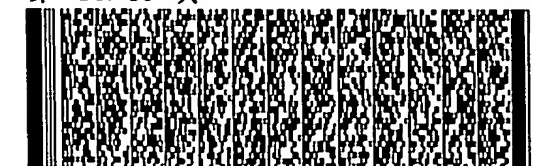
第 9/40 頁



第 10/40 頁



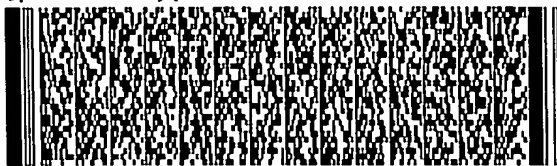
第 10/40 頁



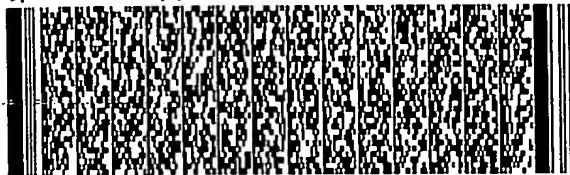
第 11/40 頁



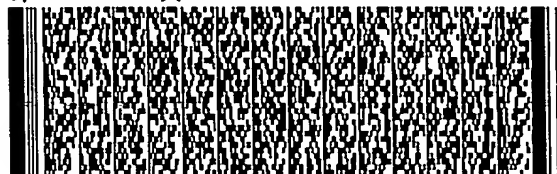
第 11/40 頁



第 12/40 頁



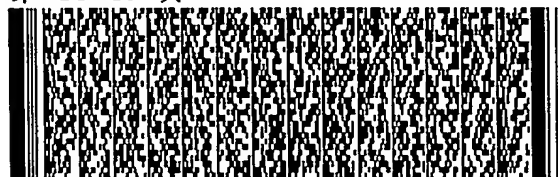
第 12/40 頁



第 13/40 頁



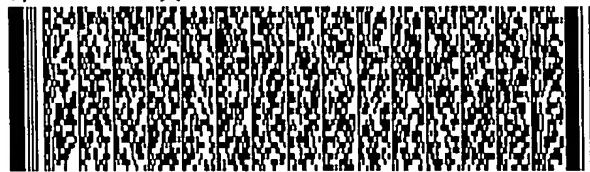
第 13/40 頁



第 14/40 頁



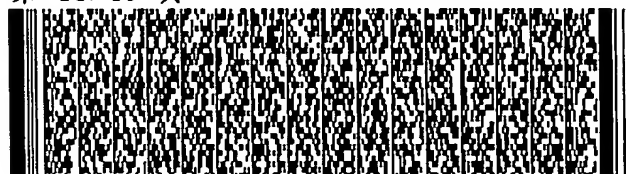
第 14/40 頁



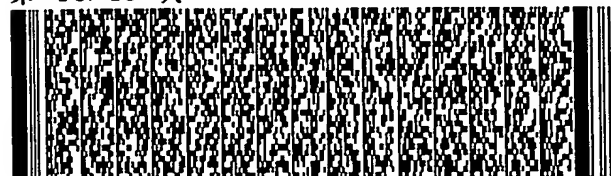
第 15/40 頁



第 15/40 頁



第 16/40 頁



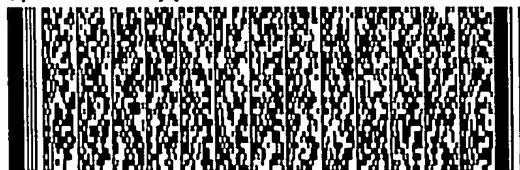
第 16/40 頁



第 17/40 頁



第 17/40 頁



第 18/40 頁



第 19/40 頁



第 20/40 頁



第 21/40 頁



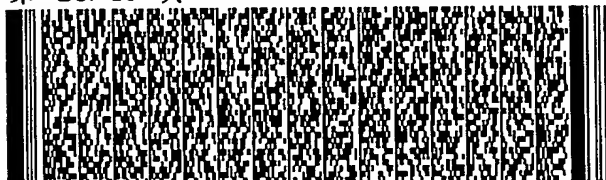
第 21/40 頁



第 22/40 頁



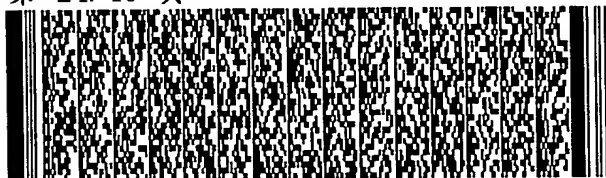
第 23/40 頁



第 23/40 頁



第 24/40 頁



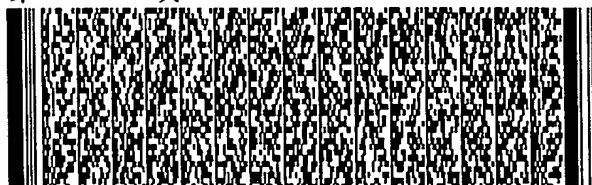
第 25/40 頁



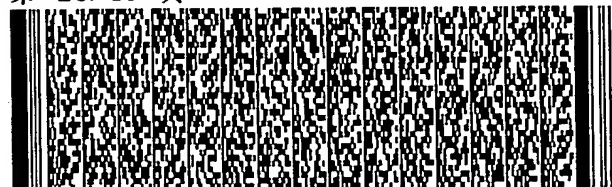
第 25/40 頁



第 26/40 頁



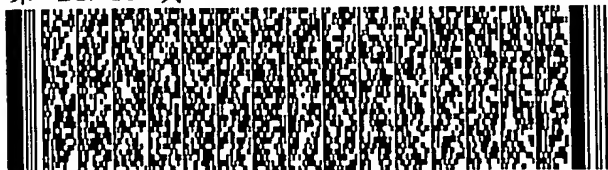
第 26/40 頁



第 27/40 頁



第 28/40 頁



第 28/40 頁



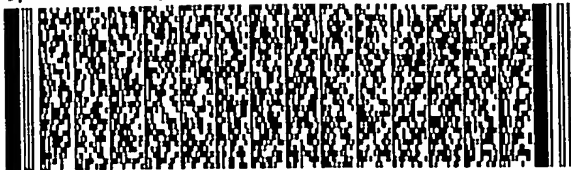
第 29/40 頁



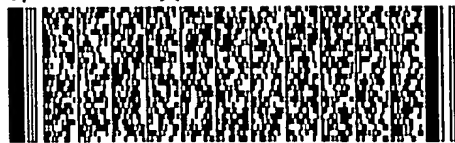
第 30/40 頁



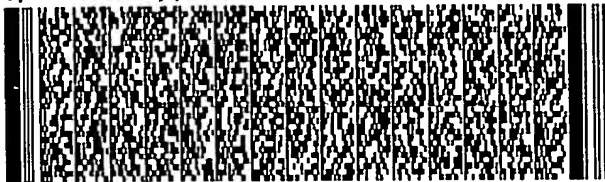
第 30/40 頁



第 31/40 頁



第 32/40 頁



第 32/40 頁



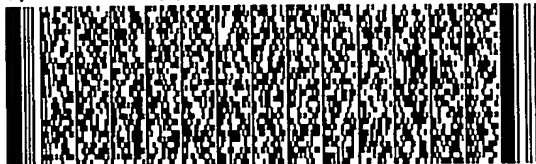
第 33/40 頁



第 34/40 頁



第 35/40 頁



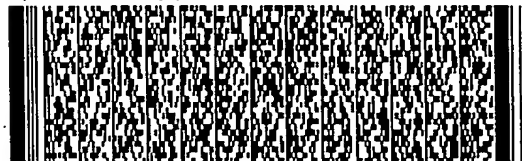
第 35/40 頁



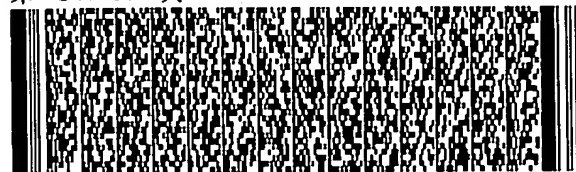
第 36/40 頁



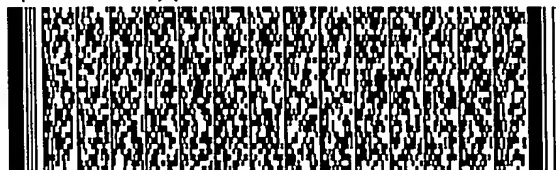
第 36/40 頁



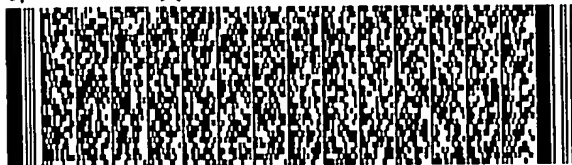
第 37/40 頁



第 37/40 頁



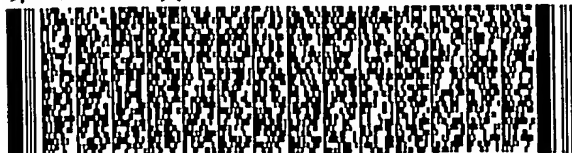
第 38/40 頁



第 38/40 頁



第 39/40 頁



第 39/40 頁

